SUSPENSION INTEGRALE
DE PLANTE FRAICHE
D'AUBEPINE

S O M M A I R E

* Botanique ..... p. 2-5

* Composition chimique ..... p. 6-8

* Etude pharmacologique ..... p. 9-1

* Propriétés pharmacologiques ..... p. 20-

* Etude clinique ..... p. 23-

* Etude toxicologique ..... p. 27-

* Fiche signalétique ..... p. 29-

BOTANIQUE

Aubépine

CRATAEGUS OXYACANTHA (L.) JACQ

CRATAEGUS MONOGYNA JACQ

CRATAEGUS OXYACANTHOIDES THUILL.

I - DEFINITION

Crataegus oxyacantha, vernaculairement "Aubépine", fait partie de la famille des rosacées.

On distingue deux sous-espèces : Crataegus oxyacanthoides Thuill. et Crataegus monogyna Jacq.

Ethymologiquement, Crataegus provient du grec cratos signifiant "fort", oxyacantha signifiant "épine pointue" et monogyna voulant dire unisexué.

Le genre Crataegus, pour quelques auteurs se confond avec le genre Mespilus ; c'est ainsi que l'on parle quelquefois de Mespilus oxyacantha Gaertn., Mespilus monogyna Jacq., Mespilus oxyacanthoides Thuill.

II - DESCRIPTION DE LA PLANTE

Crataegus oxyacantha se présente sous la forme d'un petit arbuste épine de 2 à 4 m au tronc lisse et gris clair, d'où son nom Aubépine, épine blanche En vieillissant, l'écorce devient brune et écailleuse. Les fleurs sont blanch ou blanc-rosé, odorantes et groupées en corymbe. Les feuilles sont vertes, brillantes et lobées. Le fruit est une drupe rouge à maturité. L'ovaire comporte 1 à 5 loges, chacune étant biovulée.

Caractères différentiels des deux sous-espèces :

- Crataegus oxyacanthoides Thuill. possède un ovaire à deux loges, deux styles (rarement 1 ou 3). Les drupes ont 2 ou 3 noyaux. Les feuilles son constituées de 3 à 5 lobes peu profonds, obtus et connivents, finement dentés Les pédoncules floraux sont glabres, les anthères rouges.

- Crataegus monogyna Jacq. a un ovaire à une seule loge, un seul style et donne un fruit à un noyau. Les feuilles possèdent 3 à 5 lobes aigus, écartés et peu dentés. Les pédoncules floraux sont velus, et les anthères noi

Crataegus oxyacantha est très commune dans les pays du bassin méditerranéen, en Europe, en Aise Mineure, en Amérique du Nord, au Canada où on la trouve généralement dans les bois, les bosquets et les haies. A l'état sauvag elle est abondante en France.

III - DESCRIPTION DE LA DROGUE

La plante est inscrite à la Pharmacopée française IXème édition (1980). La drogue est constituée par les sommités fleuries de Crataegus oxyacantha et de ses deux sous espèces.

Elle est également inscrite dans les pharmacopées de la plupart des pays européens.

La plante sauvage est récoltée au début de la floraison eu Europe occidentale, c'est-à-dire en avril-mai dans le sud de l'Italie jusqu'en juin dans les régions tempérées de France.

Sur le plan botanique, les corymbes peuvent comporter à leur base quelque petites feuilles, mais peu de parties ligneuses. Les fleurs doivent présenter un calice à 5 sépales, courts, verts et triangulaires, une corolle à 5 pétales libres, suborbiculaires, concaves, blancs ou légèrement rosés, une androcée de 15 à 20 étamines insérées sur le bord d'un réceptacle urcéolé contenant un carpelle (Crataegus monogyna) ou 2 à 3 carpelles (Crataègus oxyacanthoides).

La drogue peut être falsifiée par des fleurs de prunellier (Prunus spinosa L). Celles-ci se distinguent par la disposition de l'ovaire, formé d'un carpelle unique, libre au centre de la coupe réceptaculaire. D'autre part, les feuilles de prunellier se distinguent de celles de Crataegus oxyacantha par leur limbe entier, ovale, aigu, à bords denticulés.

D'autres falsifications concernent les fleurs de différentes espèces de Sorbus qui se distinguent par une loge ovarienne à deux ovules et les fleurs de Robinia pseudoacacia L. (robinier), caractéristiques des Papilionacées.

Sur le plan microscopique, la poudre présente de nombreux poils tecteurs unicellulaires, libres ou fixés à l'épiderme du réceptacle, droits ou coudés, à parois épaisses non ponctuées. L'épiderme est constitué de cellules de petit taille riches en macles d'oxalate de calcium.

L'assise mécanique est formée de cellules striées, à paroi épaisse présentant une succession de renflements.

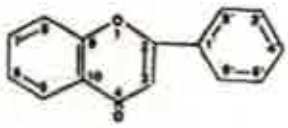
On observe de nombreux grains de pollen, de forme triangulaire à angles arrondis, à exine lisse, et présentant trois pores. Leur taille peut atteindre 44 µM.

COMPOSITION CHIMIQUE

Il semblerait que dans l'Aubépine, les principaux supports des différentes activités thérapeutiques soient des substances phénoliques : flavonoïdes, proanthocyanidines ainsi que des dérivés triterpéniques.

* Flavonoïdes :

Ils dérivent de la phényl-2 chromone ou FLAVONES.



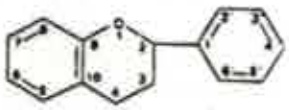
ex : hyperoside

vitexine

rahmnoside-4' vitexine

* Proanthocyanidines :

Ils dérivent de la phényl-2 chromone ou FLAVANE.



C'est dans ce groupe que l'on trouve les tanins. On peut les classer selon leur taille moléculaire :

- 1 molécule élémentaire de flavonol

  Catéchine (présente en faible proportion)

  Epicatéchine (en proportion plus importante)

- 2 à 5 molécules élémentaires

  Procyanidines oligomères ou tanins de 500 à 1 500 de poids moléculaire

- 6 à 10 molécules élémentaires

  Tanins de poids moléculaire 1 500 à 3 000

- Plus de 10 molécules élémentaires

Tanins rouges ou phlobaphènes de poids moléculaire supérieur à 3 000. Ils sont insolubles dans l'eau ou dans l'alcool.

* Dérivés triterpeniques :

ex : acide ursolique

acide crataegolique

acide oléanolique

* Acides phénoliques :

ex : acide chlorogénique

acide caféïque

* Divers autres composés :

ex : amines

bases puriques

choline

huile essentielle etc...

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Méthodologie

Pour identifier les principes actifs à l'origine des différentes propriétés pharmacologiques de l'Aubépine, les études ont porté sur des extraits d'Aubépine obtenus de différentes façons.

Nous parlerons ainsi :

--> d'un extrait alcoolique d'Aubépine.
Cet extrait contient les fractions actives suivantes : flavonoïdes, acides caféïques et chlorogéniques, procyanidines oligomères.

--> D'un extrait aqueux d'Aubépine contenant les tanins (procyanidines de poids moléculaire 1 500 à 3 000).

--> D'un extrait aqueux alcalinisé contenant les tanins rouges ou phlobaphènes (de poids moléculaire supérieur à 3 000).

Action de l'Aubépine sur le système nerveux central

L'étude des propriétés de l'Aubépine sur le système nerveux central s'est effectuée par l'intermédiaire de tests classiques :

1) la variation de la température corporelle : en effet, l'hypothermie est un signe caractéristique de l'action des neuroleptiques.

2) la durée de la narcose barbiturique : elle est allongée par tous les dépresseurs du S.N.C..

3) l'étude du comportement des souris dans certaines conditions.

A) Activité d'un extrait total d'Aubépine et de certaines de ses fractions

Action de l'Aubépine sur la température corporelle

La température rectale des souris est mesurée toutes les 30 minutes. La substance étudiée est injectée en I.P. (10 ml/kg) après la mesure de la température au temps t = 0. Les lots témoins ne montrant pas de variation significative de la température après injection d'une solution de NaCl à 9 % (tableau 1), on compare la température de chaque animal avec celle mesurée au temps t = 0 et l'on apprécie la différence entre les deux valeurs à l'aide du test de comparaison d'échantillons appariés.

TABLEAU I

Température rectale des souris. Evolution dans le temps.

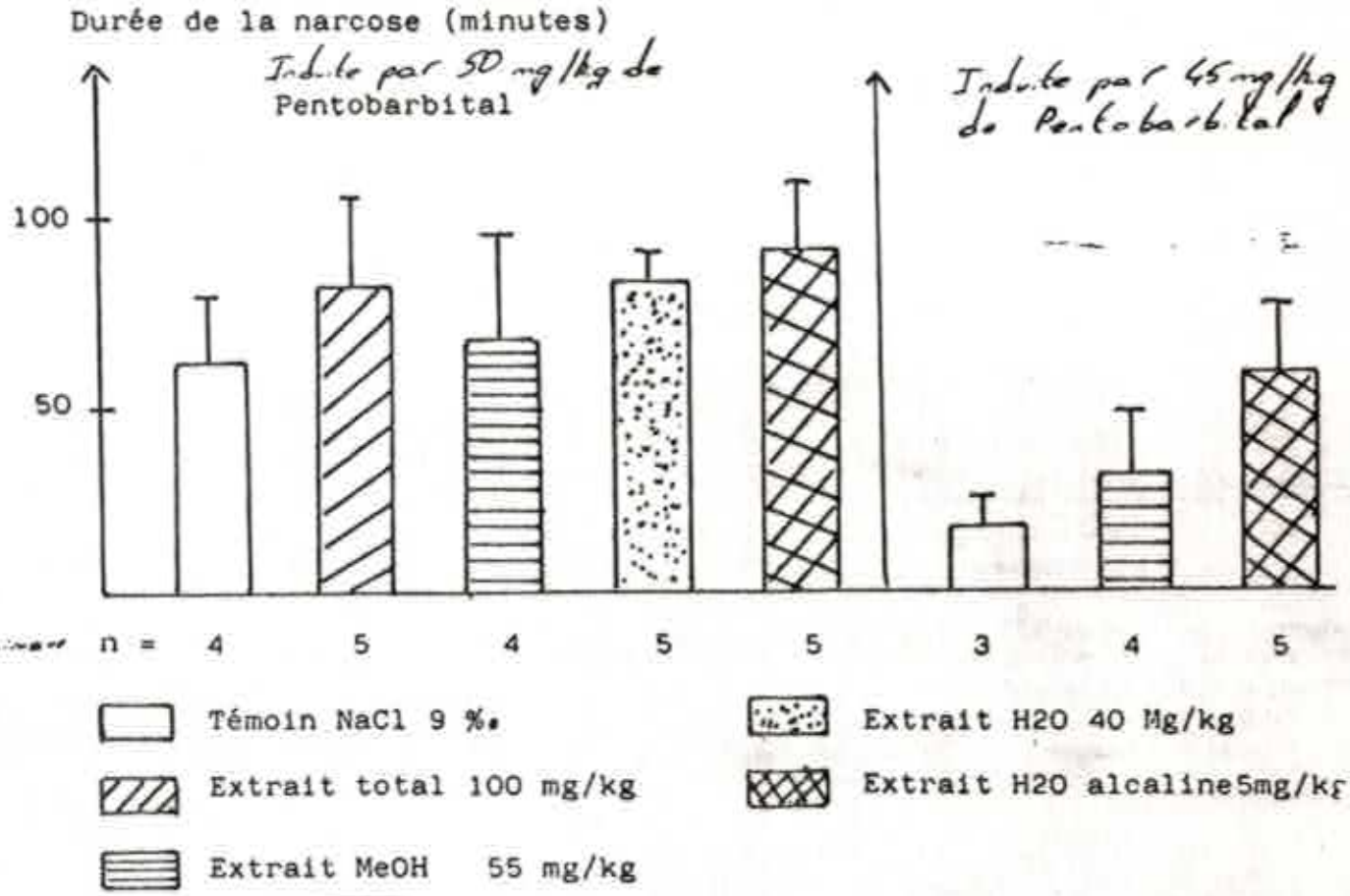
A t = 0, injection de la substance étudiée (voie IP).
Températures moyennes ± écart-type. Différences évaluées par le test « t » sur des échantillons appariés : * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$

Substance inj.	Nombre d'animaux	t = 0	30'	60'	90'	120'
NaCl 9 ‰, 10 ml/kg ...	5	36,58 ± 0,52	36,96 ± 0,39	36,88 ± 0,26	36,74 ± 0,36	36,92 ± 0,31
Extrait total, 100 mg/kg	3	36,43 ± 0,06	35,07 ± 0,55 *	34,73 ± 0,81 *	36,40 ± 0,62	36,90 ± 0,69
Extrait MeOH, 55 mg/kg	5	36,56 ± 0,30	36,38 ± 0,72	36,88 ± 0,44	36,60 ± 0,43	36,80 ± 0,20
Extrait H_2O, 40 mg/kg	5	36,90 ± 0,19	35,42 ± 0,65 **	35,04 ± 1,85 *	36,25 ± 0,80	36,40 ± 0,71
Extr. H_2O alc., 5 mg/kg	3	36,50 ± 0,60	34,97 ± 0,21 *	33,77 ± 0,15 **	35,87 ± 0,31	36,37 ± 0,21

On note (Tableau I) que les extraits H20 et H20 alcaline présentent une activité hypothermisante. Le maximun de cette activité, aux doses utilisées, est noté lors de la mesure de température 60 mn après l'injection. On remarque toujours parallèlement une diminution de l'activité spontanée de l'animal. A des doses comparables, l'extrait MeOH est inactif.

Action de l'Aubépine sur la narcose barbiturique :

* Potentialisation de la narcose barbiturique :
Les souris reçoivent les extrait étudiés par voie IP (10 ml/kg), 30 mn avant une injection de pentobarbital. Après l'établissement de la narcose, on place les animaux sur le dos. On note le temps s'écoulant entre le début de la narcose (absence du réflexe de retournement) et le rétablissement de ce réflexe.



A des doses comparables, seuls les extraits aqueux présentent une activité, l'extrait alcoolique ne prolongeant pas de façon statistiquement significative la narcose.

La convergence des résultats des deux tests, met en évidence que l'activité centrale semble localisée dans les extraits aqueux : et cette activité centrale est de type neuro-dépresseur.

Les flavonoïdes ne pénétrant pas au niveau central, on peut voir là l'explication de leur inactivité. Par contre, l'activité des polymères de flavanes peut s'interpréter soit comme une activité propre, soit parce que leur éventuelle capacité à passer la barrière hémato-encéphalique permet aux molécules de flavonoïdes dont ils sont formés d'agir au niveau central.

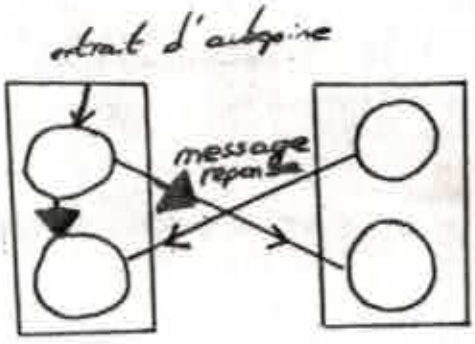
On pourrait discuter l'origine centrale de l'hypothermie observée avec les extraits d'Aubépine en l'attribuant par exemple à une vasodilatation. Mais si cette dernière a probablement une influence, la baisse d'activité spontanée qui a été notée en même temps que l'hypothermie, ainsi que la convergence avec les résultats sur la narcose barbiturique sont en faveur d'une action centrale.

D'autres observations parlent en faveur d'une action centrale de l'Aubépine :

- l'injection d'extrait d'Aubépine entraîne une modification de la forme des ondes cérébrales.

- des expériences positives en circulation sanguine croisée : on sépare chez des chiens anesthésiés, le courant sanguin de la tête du courant sanguin du tronc.

L'injection de 10 ml d'extrait d'Aubépine aqueux dans le torrent circulatoire de la tête du chien accepteur provoque des modifications de l'électro-cardiogramme chez les 2 chiens. Il y a donc intervention de l'Aubépine au niveau du système nerveux central.



ACTION ANTISPASMODIQUE DE L'AUBEPINE

Methode d'étude de l'activite spasmolytique :

L'étude de l'activité spasmolytique peut se faire selon 2 démarche :

1) Etude du pouvoir PROTECTEUR ou INHIBITEUR du produit à tester sur l'apparition de contraction

2) Etude du pouvoir DECONTRACTURANT du produit à tester sur un tissu contracté

En pratique, in vitro, il s'agit d'étudier l'action d'un extrait hydro-alcoolique d'Aubépine sur le muscle vasculaire lisse de l'aorte isolée de rat selon les deux méthodes.

Méthode 1 :

Une aorte isolée est soumise aux effets contracturants de la phénylephrine :

- sans traitement préalable par l'extrait hydro-alcoolique d'Aubépine
= mesure témoin

- après traitement
= mesure teste

Le rapport de ces 2 valeurs donne le pouvoir protecteur ou inhibiteur sur les contractions de l'extrait d'Aubépine.

Inhibition de la contraction de l'aorte isolée de rat

Substance	Inhibition de la contraction
Extrait total 2 mg/ml	41,3 % ± 5,93
Extrait MeOH 1 mg/ml	31,8 % ± 1,74
Extrait H_2O 1 mg/ml	0
5 mg/ml	0
10 mg/ml	0
	0

Méthode 2 :

L'aorte isolée est contractée d'emblée par la phénylephrine (mesure initiale) puis on ajoute le produit à tester à différentes doses (mesures tests) et on compare l'intensité des contractions obtenues à l'état initial et après les additions d'extrait d'Aubépine.

Le rapport entre ces 2 valeurs nous donne le pouvoir décontracturant sur la musculature lisse et on appelle DE50 la dose d'extrait nécessaire pour diminuer de 50 %, la réponse contractile de l'aorte.

Inhibition de l'aorte isolée de rat

Substances	DE_{50} en mg/ml
Extrait total	7,0 ± 2,14
Extrait MeOH	3,13 ± 0,94
Extrait H_2O	Pas d'activité jusqu'à 10 mg/ml

Action antispasmodique sur la musculature lisse des viscères

L'extrait total d'Aubépine inhibe la contraction de l'iléon isolé de cobaye, provoquée par l'histamine, l'acétylcholine, la sérotonine ; il diminue le tonus de l'utérus isolé.
Par contre, il n'y a pas d'action sur le tractus broncho-respiratoire.

Conclusion :

L'Aubépine possède une activité spasmolytique directe sur le muscle vasculaire lisse et des propriétés spasmolytiques sur les muscles lisses des viscères. Les flavonoïdes semblent en partie responsables de ces propriétés de l'Aubépine.

ACTION SUR LA CIRCULATION

Action sur les coronaires :

Mise en évidence in vivo d'une activité coronarodilatatrice

On a mesuré la variation du débit coronaire dans le muscle du ventricule gauche chez un chien non anesthésié.

Méthode :

Après une observation pendant 10 jours des variations spontanées de l'irrigation myocardique, les chiens reçoivent le médicament (un extrait aqueux d'Aubépine) 3 fois par jour par voie orale.

Résultats :

Des doses de 0, 5 g à 2, 4 g par jour en 3 prises d'extrait aqueux augmentent de 25 % le flux myocardique, l'effet atteignant son maximun (+ 39 %) une heure après la 3ème administration.

Dans les mêmes conditions, les oligomères procyanidiques et phlobapènes de l'Aubépine ont fait preuve de la même activité.

On a montré de même chez le rat anesthésié que les flavonoïdes Vitexine 2" rhamnoside t hyperoside possèdent une action identique.

Conclusion :

L'Aubépine a une action sur la circulation cardiaque : c'est un coronarodilatateur ; Proanthocyanidines et flavonoïdes (notamment Vitexine 2" rhamnoside et hyperoside) semblent responsables de ces propriétés.

Action sur la circulation périphérique :

Pour étudier l'action de l'Aubépine sur la circulation périphérique, on a mesuré la variation du débit sanguin de divers organes sous l'action d'extraits d'Aubépine.

Résultats :

Chez le chien, l'injection I.V. de 1 ml d'extrait augmente le flux circulatoire musculaire de 200 % et le flux dans l'artère fémorale de 100 %, tandis que le flux sanguin cutané est réduit de 50 %.

Conclusion :

L'Aubépine a une importante action périphérique : elle augmente l'irrigation musculaire, la vasodilatation des autres vaisseaux et diminue les résistances périphériques. Ces propriétés pourraient être à l'origine de son pouvoir hypotenseur.

Action de l'Aubépine sur la pression artérielle :

Pour évaluer l'activité de l'Aubépine sur la pression artérielle (PA), on mesure la variation de la pression artérielle chez l'animal après administration d'extraits d'Aubépine.

Animal	Extrait hydroalcoolique	Variation de PA
Chat	10 mg/kg	- 40 %

Des résultats semblables ont été obtenus chez le chien avec l'extrait hydro-alcoolique.

Par contre, cet effet n'est pas mis en évidence avec un extrait aqueux.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Action sur le sytème nerveux autonome

Propriétés de l'Aubépine au niveau cardio-vasculaire

Mode d'action :

L'Aubépine semble agir au niveau cardio-vasculaire par l'intermédiaire des 2 composantes du système nerveux autonome :

- une sédation du système sympathique (disparition de la sympathicotonie) et parallèlement une stimulation du système parasympathique (augmentation progressive de la vagotonie).

Les effets hypotenseurs de l'Aubépine relèvent donc d'un double mécanisme central :

- une stimulation de la réflectivité du système freinateur cardiaque.

- une inhibition du tonus vasoconstricteur.

Propriétés :

- vasodilatateur et coronarodilatateur
- hypotenseur
- régulateur du rythme cardiaque

* Action inotrope positive : augmente la contractilité du muscle cardiaque.

* Action chronotrope négative : ralentissement du rythme des contractions du muscle cardiaque.

Propriétés sédatives :

En régularisant les mouvements du coeur et en assurant une plus juste répartition sanguine, l'Aubépine diminue l'excitabilité du système nerveux central.

Propriétés antispasmodiques (spasmolytique) :

Action antispasmodique sur les muscles lisses des viscères.

Action sur le système nerveux central

Propriétés neuro-dépressives :

- sédatif
- régulateur cardiaque

ETUDE CLINIQUE

ETUDE DE L'ACTIVITE ET DE LA TOLERANCE DE LA TEINTURE ALCOOLIQUE DE CRATAEGUS SUR L'HYPOTENTION ARTERIELLE :

Combemale, Legrand et coll (21), PARIS Medical, 1944.

Dans cette étude portant sur 23 patients atteints d'hypertension artérielle, la teinture alcoolique de Crataegus fait preuve d'une activité hypotensive qui mérite de la faire figurer en bonne place dans l'arsenal thérapeutique de l'hypotension.

Méthodologie :

Etude sur 23 patients ambulatoires et hospitalisés présentant une hypertension artérielle.

* En ambulatoire : 3 à 6 g/J de teinture alcoolique sur une période de 15 jours à plusieurs semaines.

* A l'hôpital : 3 g/J de teinture alcoolique pendant 8 jours (n = 12).

L'évaluation de l'efficacité est faite par la comparaison des tensions mesurées avant le traitement et à la fin de celui-ci.

A l'hôpital, le protocole a permis de suivre l'évaluationn de la tension 12 et 20 jours après l'arrêt du traitement par la teinture de Crataegus.

Résultats :

EFFICACITE :

La teinture alcoolique de Crataegus entraine une diminution significative de la tension de 2 à 7 mm de Hg et cette diminution est liée à la valeur de la tension initiale ; la chute de tension est d'autant plus importante que la tension initiale est élevée. Ainsi la teinture de Crataegus a peu d'effet sur les sujets normaux et les hypertendus légers.

* L'action antihypertensive n'est pas proportionnelle à la dose, ainsi des doses plus élevées (6 g/J) ne modidifient pas de façon statistiquement significative la chute de tension.

* L'action hypotensive persiste après arrêt du traitement pendant 12 à 20 jours selon les patients après quoi, elle retourne à son niveau initial.

TOLERANCE :

La teinture alcoolique de Crataegus n'entraine pas d'effet cumulatif, il est donc possible de prolonger le traitement sans risque de toxicité.

Effet sédatif de l'Aubépine sur le système neuro-végétatif :

Une activité sédative a été relevée par plusieurs auteurs au cours de traitements de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension par l'Aubépine.

A côté des effets attendus sur le système cardio-vasculaire, ces auteurs enregistrent la disparition des céphalées, des insomnies, de l'angoisse et des vertiges (11, 39).

Et selon Brel (20) 6 cuillèrées à café d'extrait d'Aubépine par jour remplace avec bonheur les barbituriques chaque fois que le système nerveux est hyper-exalté (nervosité, agitation, surmenage...).

ETUDE TOXICOLOGIQUE

TOXICITE PAR ADMINISTRATION UNIQUE :

La toxicité aiguë de différents extraits d'Aubépine a été déterminée chez la souris par plusieurs voies d'administration.

Les principaux signes d'intoxication consistent en une dépression respiratoire et cardiaque avec bradycardie (2).

TOXICITE PAR ADMINISTRATION REITEREE (6) :

Peu d'études de toxicité chronique ont été réalisées.

Etude chez le cobaye :

L'administration journalière de 0, 5 ml/100 g de poids corporel d'une teinture d'Aubépine conduit à sa mort en 33 à 46 jours.

Cependant on observe aucune modification de l'ECG, la toxicité se traduit par des nécroses hépatiques vraisemblablement dues à l'alcool.

FICHE SIGNALETIQUE

S.I.P.F. AUBEPINE

Forme et présentation :

Suspension buvable hydro-alcoolique de sommités fleuries fraîches de Crataegus Oxyacantha.

Composition :

- Flavonoïdes : hyperoside, vitexine
- Procyanidines
- Tanins
- Triterpènes
- Acides phénoliques
- Divers : dérivés azotés, huille essentielle.

Propriétés pharmacologiques :

- Au niveau cardio-vasculaire :

* Régulateur cardiaque
  Action inotrope positive
  Action chronotrope négative
  Antiarythmique

* Coronarodilatateur
* Hypotenseur

- Au niveau du système nerveux central :

* Sédatif du système nerveux central
* Antispasmodique

Indications :

- Troubles du rythme cardiaque :
  palpitations, tachycardie paroxystique, extrasystoles.

- Traitement d'appoint :

  de l'insuffisance cardiaque (potentialise les cardiotoniques)
  de l'insuffisance coronarienne légère
  de l'hypertension

- Dystonies neurovégétatives :

  Anxiété
  Angoisse
  Insomnie
  Vertige
  Emotivité excessive

- Troubles de la ménopause